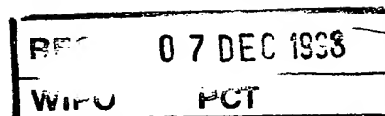




FR 98/02436



BREVET D'INVENTION

PRIORITY DOCUMENT**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **22 OCT. 1998**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



**BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI



N 55-1328

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

17 NOV 1997

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

97 14358 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

75

DATE DE DÉPÔT

17 NOV. 1997

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉEHoechst Marion Roussel
Monsieur VIEILLEFOSSE Jean-Claude
102, route de Noisy
93235 ROMAINVILLE CEDEX

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention☐ demande divisionnaire☐ demande initiale☐ certificat d'utilité☐ transformation d'une demande
de brevet européen☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent PG 06335

références du correspondant JD/2478

téléphone 0149915727

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Utilisation des kétolides pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

5 52 0 8 1 4 7 3

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

Hoechst Marion Roussel

Forme juridique

Société Anonyme à Directoire
et Conseil de Surveillance

Nationalité (s)

FRANCAISE

Adresse (s) complète (s)

1, Terrasse Bellini
92800 PUTEAUX

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

Jean-Claude VIEILLEFOSSE

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

J.C. VIEILLEFOSSE

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDI- CATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
				12/05/98	1 / JUIN 1998 - A F B

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

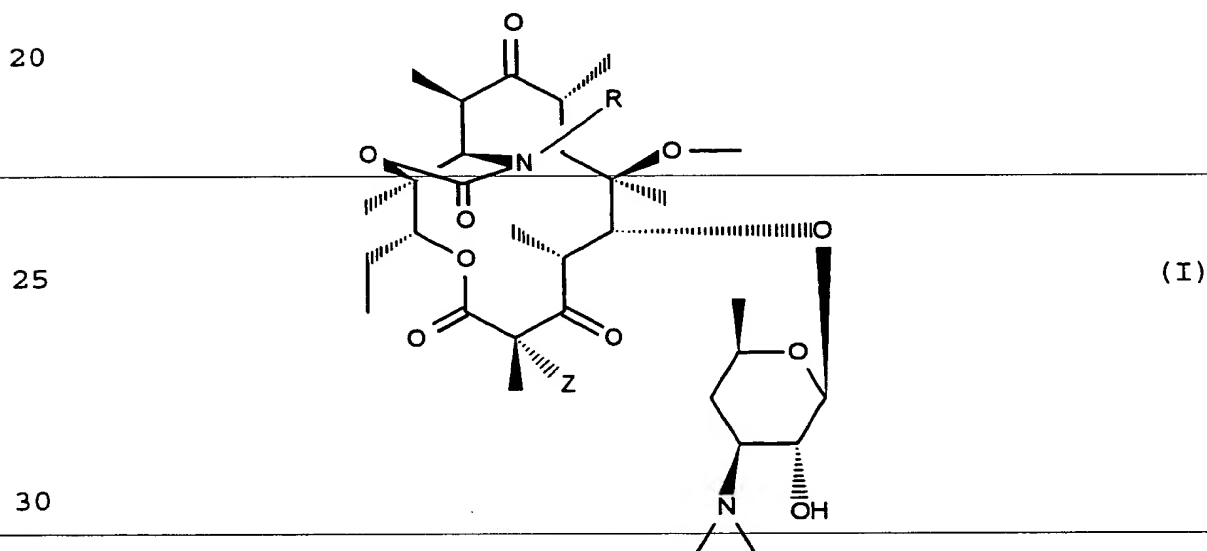
La présente invention concerne une nouvelle application thérapeutique des kétolides.

L'invention a pour objet l'utilisation des kétolides et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

On appelle kétolide les dérivés de l'érythromycine dépourvues du cladinose en position 3. Ces produits présentent des propriétés antibiotiques (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997, Vol. 41, p. 2149 à 2158, ou 1997 vol. 41, p. 454 à 459 ou Lettre de l'infectiologue 1997, vol. 12, p. 46 à 54.

Les kétolides sont également décrits par exemple dans les brevets européens 0487411, 596802, 606024, 614905, 680967 et la demande de brevet français 2742757.

Parmi les kétolides préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule (I) :



dans laquelle R représente un radical



dans lequel m représente le nombre 0 ou 1,
n représente le nombre 0 ou 1,

X représente un radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 avec a représentant le nombre 0 ou 1,

Y représente un radical $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$ avec $c = 0$ ou 1, $b + c + d \leq 8$,

5 Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naphthyle.

10 Le radical hétérocyclique substitué ou non peut être le radical thiényl, furyl, pyrôlyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, par exemple le radical 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl ou isopyrazolyl, un radical pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl ou pyrazinyl, ou
15 encore un radical indolyl benzofurannyl, benzothiazyl ou quinoléinyl.

Ces radicaux ayles peuvent comporter un ou plusieurs groupements choisis dans le groupe constitué par les radicaux hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux NO_2 , les
20 radicaux $\text{C}\equiv\text{N}$, les radicaux alkyl, alkényl ou alkynyl, O-alkyl, O-alkényl ou O-alkynyl, S-alkyl, S-alkényl ou S-alkynyl et N-alkyl, N-alkényl ou N-alkynyl, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, le radical

25 $\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_a \\ \searrow \text{R}_b \end{array}$, R_a et R_b identiques ou différents, représentant

un atome d'hydrogène ou un radical alkyl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, le radical

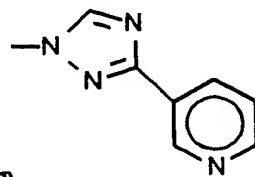
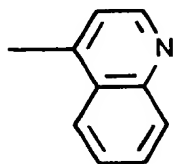


30 $-\text{C}-\text{R}_3$, R_3 représentant un radical alkyl renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carboxyliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéro-

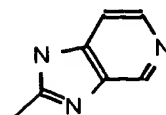
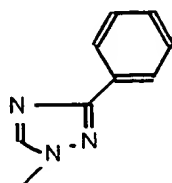
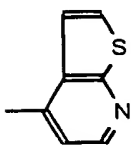
atomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessous.

Comme hétérocycle préféré, on peut citer entre autres

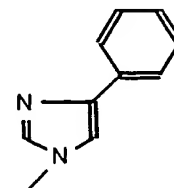
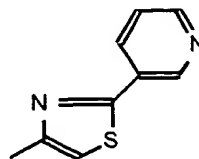
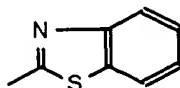
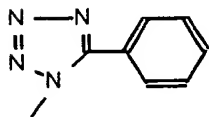
5



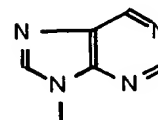
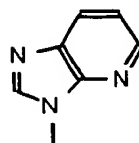
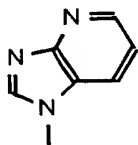
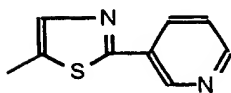
10



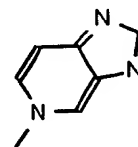
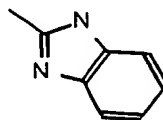
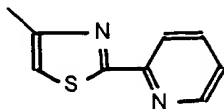
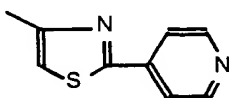
15



20

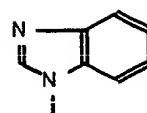
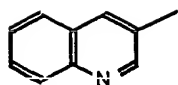
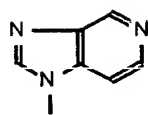


25

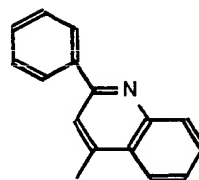
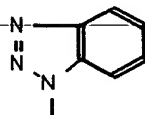
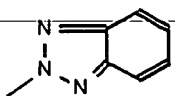


30

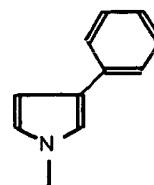
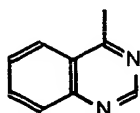
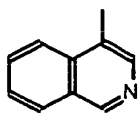
5



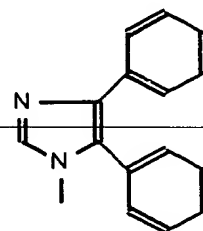
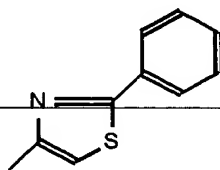
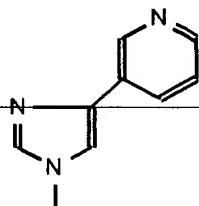
10



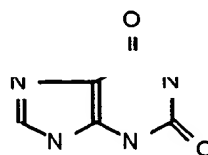
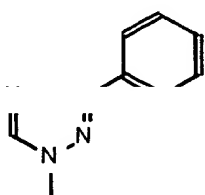
15



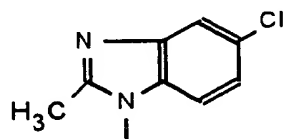
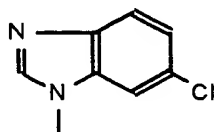
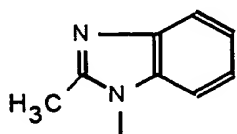
20



25



30



35

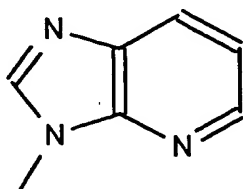
et les radicaux hétérocycliques envisagés dans les demandes de brevets européens 487411, 596802, 676409 et 680987. Ces radicaux hétérocycliques préférés peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements fonctionnels.

5 Hal représente de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, malique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, et spécialement les
10 acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

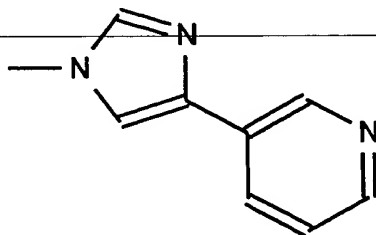
Le radical aryle est de préférence un radical arylhétérocyclique. Parmi les kétolides préférés, on peut citer les composés dans lesquels Ar représente un radical

15



20

ou



25

30 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer le composé de formule (I) dont le nom suit : la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C(méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarboxnyl [[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino)] érythromycine (composé P) ou encore la 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine

(composé P') décrit dans le brevet EP 680967 à l'exemple 35.

Parmi les kétolides particulièrement intéressants, on peut citer les produits des brevets européens 676409 et 680967.

- 5 Les kétolides présentent une activité antiagrégante plaquettaire et antithrombotique comme le montrent les résultats obtenus dans la partie expérimentale exposée ci-après.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceu-
10 tiques destinées à la prévention des compositions artérielles comme les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde et l'angor instable consécutifs à l'athérosclérose.

L'agent infectieux *Clamydia pneumoniae* paraît jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose chez l'homme.

- 15 Les kétolides sont actifs contre *Clamydia pneumoniae*.

De ce fait, les propriétés antiinfectieuses contre *Clamydia pneumoniae* jointe à leur activité antiagrégante plaquettaire permettent leur utilisation pour s'opposer au développement de l'athérosclérose et des complications throm-
20 botiques.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant un kétolide défini précédemment destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

- 25 Ces compositions peuvent être administrées par voie bucale, rectale, parentérale ou par voie locale en applica-

d'administration est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter
30 sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les
35 principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, telles que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les

véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants et les conservateurs.

5

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinées à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié par exemple de l'eau stérile apyrogène.

10 La dose administrée est variable selon l'infection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être par exemple comprise entre 50 et 600 mg par jour par voie orale chez l'adulte pour le produit P ou P'.

15 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine (composé P)

20 Stade A : 2'-acétate de 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-O-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-11,12-(iminocarbonyloxy)-3-O-[(2-triméthylsilyl) éthoxy] méthyl]-érythromycine

25 On agite pendant 10 minutes une solution renfermant 6 ml de DMF, 0,654 g de 2'-acétate de 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-11,12-(iminocarbonyloxy)-érythromycine et 0,057 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile. On porte le
30 mélange réactionnel à 40°C. On refroidit à -50°C et introduit goutte à goutte 0,177 µl de ClSEM en solution. On dilue dans 5 ml de DMF. On agite à 0°C pendant 30 minutes (pH 9), verse sur de la glace, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 0,785 g de produit que
35 l'on dissout dans l'éther isopropylique. On amorce la cristallisation, essore, lave et sèche à 70°C. On obtient le produit recherché fondant à 100°C.

RMN CDCl₃ ppm

Structure possible

0,07 (s) : $\text{Si}(\text{Me})_3$; 0,87 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; ~ 1,03 : $\text{CH}_2\text{-Si}$;
 1,10 (d) - 1,12 (d) - 1,14 (d) - 1,24 (d) les CH_3 ; 1,24 (s)
 - 1,43 (s) : 6 et 12 CH_3 ; 1,95 (s) : 2-Me ; 2,08 (s) : OAc ;
 5 2,27 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,47 (m) : H_8 ; 2,68 (m) : H'_3 ; 2,82
 (s) : 6-OMe ; 3,04 (q) : H_{10} ; 3,31 (dq) : H_4 ; 3,48 (m) :
 H'_5 ; 3,73 (d, $J = 2,5$) : H_5 ; 3,80-3,92 : OCH_2 ; 3,89 (s) :
 H_{11} ; 4,69 (d) : H_1 ; 4,78 (dd) : H_2 ; 4,99 (d) - 5,04 (d) :
 OCH_2O ; 5,29 (dd) : H_{13} .

10 Stade B : 2'-acétate de 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-O-
 de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyra-
 nosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-bromoéthoxy] méthyl]
 imino]]-3-O-[[2-(triméthylsilyl) éthoxy] méthyl]-érythro-
 mycine

15 Dans 2 ml de THF, on agite 0,278 g d'hydrure de sodium à
 50 % dans l'huile. On refroidit à 0°C et ajoute 510 mg de
 stade A, en solution dans 8 ml de THF. On ramène à la
 température ambiante et introduit 100 μl de $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ en
 solution dans 4 ml de THF. On ramène à 0°C, verse sur glace,
 20 extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche,
 filtre et concentre. On obtient 0,709 g du produit recherché.

Stade C : 2'-acétate de 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-O-
 de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyra-
 nosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[4-(3-pyridinyl)-1H-
 25 imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]]-3-O-[[2-(triméthyl-
 silyl) éthoxy] méthyl]-érythromycine

4-(3-pyridinyl)-1H-imidazole dans une solution renfermant
 2 ml de DMF et 0,162 g d'hydrure de sodium à 50 % dans
 30 l'huile. On agite pendant un quart d'heure et introduit 0,709
 g du produit du stade A de l'exemple 2 en solution dans 8 ml
 de DMF. On agite 3 heures à la température ambiante et 15
 minutes à 60°C. On verse sur la glace, extrait à l'acétate
 d'éthyle, lave à l'eau salée puis à l'eau, sèche, filtre et
 35 concentre. On obtient 0,644 g de produit.

Stade D : 11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-
 méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-
 12,11-[oxycarbonyl[[2-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl]

éthoxy] méthyl] imino]]-érythromycine

On agite pendant 48 heures à la température ambiante une solution renfermant 0,644 g du produit du stade B et 8 ml de méthanol, puis on dilue 0,565 g de produit obtenu dans 5 ml d'acétate d'éthyle. On refroidit à 0°C et introduit 2,5 ml d'une solution 2,1N d'acide chlorhydrique dans le méthanol et ramène à la température ambiante. On maintient l'agitation à la température ambiante pendant 1 heure. On évapore les solvants, dilue à l'eau, verse sur une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 0,508 g d'une huile que l'on chromatographie sur silice CH₂Cl₂/MeOH (93-7) puis CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (93-7-0,5). On concentre les fractions homogènes en CCM, reprend à l'acétate d'éthyle, lave à l'ammoniaque, dilue, extrait à l'acétate d'éthyle, à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 66 mg de produit recherché.

RMN CDCl₃ ppm

0,85 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,00 (d) - 1,15 (d) - 1,25 (d) 1,31 (d) - 1,40 (d) : les CH₃-CH ; 1,34 et 1,51 : 6 et 12 Me ; 2,26 (s) : N(Me)₂ ; 2,44 (m) : H'₄ ; 2,60 (m) : H₈ ; 2,68 (s) : 6-OMe ; 3,03 (m) : H₄ et H₁₀ ; 3,18 (dd) : H'₂ ; 3,55 (m) : H'₅ ; 3,76 (s) - 3,92 (m) - 4,38 (m) : OCH₂CH₂N ; 3,87 (s) : H₁₁ ; 3,83 (q) : H₂ ; 4,24 (d) : H₅ ; 4,31 (d) : H'₁ ; 4,96 (dd) : H₁₃ ; 4,99 (d) - 5,37 (d) : NCH₂O . 7,36 (d) - 7,54 (d) : H imidazole ; 7,30 (ddd) : H₅ ; 8,08 (dt) : H₄ - 8,45 (dd) : H₆ - 8,95 (ddd) : pyridine.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

30

AGREGATION PLAQUETTAIRE IN VITRO.

Principe

L'agréga-tion plaquettaire est mesurée selon la méthode turbidimétrique inspirée de Born [1] en détectant la transmission optique à travers un plasma riche en plaquettes (PRP) auquel un agent agrégant a été ajouté. Lorsque les plaquettes agrègent, le plasma s'éclaircit et la transmission optique augmente.

Préparation du plasma riche en plaquettes

Le sang est prélevé (3 tubes par lapin) par ponction cardiaque chez un lapin, dans des tubes contenant du citrate de sodium. Pour obtenir le plasma riche en plaquettes (PRP), les tubes sont centrifugés à 160 g pendant 10 minutes. Les surnageants sont recueillis (PRP) et le culot est remis à centrifuger à 2000 g pendant 15 minutes pour obtenir le plasma pauvre en plaquettes (PPP). Par dilution avec le PPP, le PRP est ajusté à une concentration de 300 000 plaquettes par $\text{mm}^3 \pm 10\%$. Le comptage est effectué à l'aide du compteur Coulter ZM.

Agrégation

- Des tubes contenant 320 μl de PRP sont mis à incuber à $+37^\circ\text{C}$ pendant 30 minutes dans les puits de préincubation.
- 15 L'agrégomètre est étalonné avec le PPP pour une transmission optique de 100% correspondant à une agrégation complète et avec le PRP issu du même lapin pour une transmission optique de 0% correspondant à l'absence d'agrégation.
- 20 Le produit à étudier P est ajouté sous un volume de 40 μl . Après 2 minutes d'incubation, l'agent agrégant (ADP 10 μM , Arachidonate de sodium 0,2mM ou collagène 20 %g/ml) est ajouté sous un volume de 40 μl . L'agrégation commence immédiatement et peut être visualisée sur l'imprimante.
- 25 Sur le tracé obtenu, la hauteur de la courbe d'agrégation est mesurée en cm à partir de la ligne de base avant addition
- sant la formule $10 \text{ mV} = 2,5 \text{ cm}$.

[1] - Born G.V.R., Agregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature, 1962, 194, 927.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Effet du produit P sur l'agrégation plaquettaire in vitro - Comparaison avec l'aspirine.

% d'inhibition de l'agrégation induite par l'acide arachidonique +		
Concentrations	Produit P *	Aspirine **
10 ⁻⁷ M	7	-
10 ⁻⁶ M	42	8
10 ⁻⁵ M	73	13
5x10 ⁻⁵ M	-	85
10 ⁻⁴ M	90	100

5

+ Les plaquettes de lapin sont mises en présence du produit à différentes concentrations puis l'acide arachidonique est ajouté à la concentration de 0,2 mM.

* n = 2 lapins

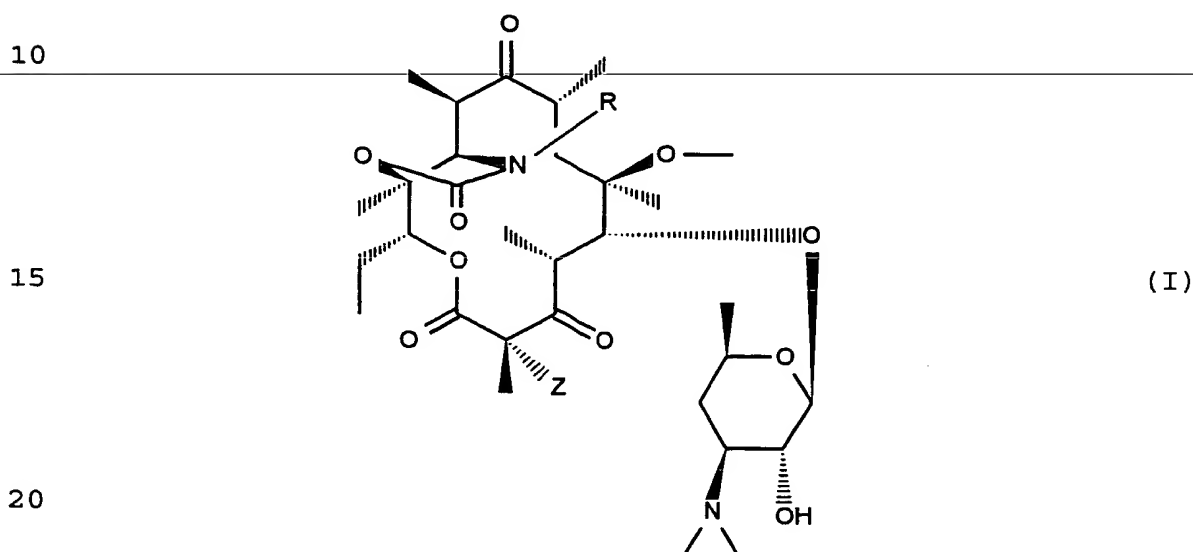
10 ** n = 4 lapins sauf pour la concentration 5x10⁻⁵M où n = 2.

Le produit P' présente lui aussi une bonne activité sur ce test d'agrégation plaquettaire in vitro.

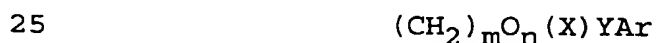
REVENDICATIONS

1.- Utilisation des kétolides et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

2.- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le kétolide répond à la formule (I) :



dans laquelle R représente un radical



n représente le nombre 0 ou 1,

X représente un radical $(\text{NH})_a$, CH_2 ou SO_2 avec a

30 représentant le nombre 0 ou 1,

Y représente un radical $(\text{CH}_2)_b - (\text{CH}=\text{CH})_c - (\text{CH}_2)_d$
avec $c = 0$ ou 1, $b + c + d \leq 8$,

Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle

35 éventuellement substitué.

3.- Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-3-de [(2,6-didéoxy-3-C(méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-

O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarbonyl [[[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]] érythromycine.

4.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-3-
5 de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine.

5.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que kétolide est administré par voie
10 orale à une dose comprise entre 50 et 600 mg par jour.

6.- Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un kétolide défini à l'une quelconque des revendications 1 à 4, destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose.

(composé P') décrit dans le brevet EP 680967 à l'exemple 35.

Parmi les kétolides particulièrement intéressants, on peut citer les produits des brevets européens 676409 et 680967.

5 Les kétolides présentent une activité antiagrégante plaquettaire et antithrombotique comme le montrent les résultats obtenus dans la partie expérimentale exposée ci-après.

L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceu-
10 tiques destinées à la prévention des complications artérielles comme les accidents vasculaires cérébraux, l'infarctus du myocarde et l'angor instable consécutifs à l'athérosclérose.

L'agent infectieux *Clamidia pneumoniae* paraît jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose chez l'homme.

15 Les kétolides sont actifs contre *Clamidia pneumoniae*.

De ce fait, les propriétés antiinfectieuses contre *Clamidia pneumoniae* jointe à leur activité antiagrégante plaquettaire permettent leur utilisation pour s'opposer au développement de l'athérosclérose et des complications throm-
20 botiques.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant un kétolide défini précédemment destinées à prévenir les complications thrombotiques arté-
rielles liées à l'athérosclérose.

25 Ces compositions peuvent être administrées par voie bucale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses mais la voie d'administration est la voie buccale.

Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter
30 sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les
35 principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, telles que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les

O-méthyl-3-oxo 12,11([oxycarboxnyl [[[2-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] éthoxy] méthyl] imino]]) érythromycine.

4.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le kétolide est la 11,12-didéoxy-
5 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyrano-syl) oxy) 6-O-méthyl-3-oxo 12,11-(oxycarbonyl'((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino) érythromycine.

5.- Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1
10 à 4, caractérisée en ce que kétolide est administré par voie orale à une dose comprise entre 50 et 600 mg par jour.